

2'-(R)-SUBSTITUTED-2'-DEOXYNEPLANOCIN A DERIVATIVE**Patent number:** JP57102889**Also published as:****Publication date:** 1982-06-26 US 4816575 (A1)**Inventor:** FUKUKAWA SEISHI; UEDA TOORU; HIRANO TAKAO;
TSUJINO MASATOSHI**Applicant:** TOYO JOZO KK**Classification:****- International:** A61K31/52; C07D473/34**- european:****Application number:** JP19800178825 19801219**Priority number(s):** JP19800178825 19801219**Report a data error here****Abstract of JP57102889**

NEW MATERIAL: A compound of formula I (R₁ is H or benzoyl; R₂ is H, OH, acetoxy, acetylthio, halogen, amino or azido; R₃ and R₄ are H or acetyl) and an acid addition salt thereof. **USE:** A carcinostatic agent having the growth inhibitory action on L5178Y cells. **PROCESS:** The OH groups at the 3'-and the 5'-positions in a compound of formula II are protected by 1,1,3,3-tetraisopropylsiloxa-1,3-diyl group, and the OH group at the 2'-position is then trifluoromethanesulfonylated to give a compound of formula III [R₅ is group of formula IV (i-Pro is isopropyl)]. The resultant compound of formula III is then reacted with an alkali metallic salt of acetic acid to afford a compound of formula V (Ac is acetyl). The protecting group in the resultant compound of formula V is then removed to afford the compound of formula I (R₁ is H or benzoyl; R₂ is acetoxy, R₃ and R₄ are H).

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide

⑯ 日本国特許庁 (JP)

⑮ 特許出願公開

⑰ 公開特許公報 (A)

昭57-102889

⑯ Int. Cl.³
C 07 D 473/34
// A 61 K 31/52

識別記号
A D U

府内整理番号
6736-4 C

⑯ 公開 昭和57年(1982)6月26日
発明の数 1
審査請求 未請求

(全 18 頁)

⑯ 2'-(R)-置換-2'-デオキシネプラノシン
A誘導体

36番地

⑯ 特願 昭55-178825
⑯ 出願 昭55(1980)12月19日
⑯ 発明者 福川清史

⑯ 発明者 平野孝夫

静岡県田方郡大仁町三福314

札幌市東区北14条東8丁目284
番地

⑯ 発明者 辻野正俊

静岡県田方郡大仁町三福696

⑯ 発明者 上田亨
札幌市中央区宮の森3条10丁目

⑯ 出願人 東洋醸造株式会社

静岡県田方郡大仁町三福632の
1

⑯ 代理人 弁理士 三宅正夫 外1名

明細書

1. 発明の名称

2'-(R)-置換-2'-デオキシネプラノシン
A誘導体

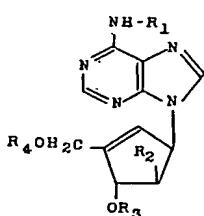
の範囲第(1)項記載の化合物。

(3) R₁ が水素原子、R₂ が水素原子、水酸基、アセトキシ基、アセチルチオ基、ハロゲン原子、アミノ基またはアジド基、R₃ および R₄ が水素原子である特許請求の範囲第(2)項記載の化合物。

(4) 2'-デオキシネプラノシン A、2'-(R)-ヒドロキシ-2'-デオキシネプラノシン A、2'-(R)-アセトキシ-2'-デオキシネプラノシン A、2'-(R)-アセチルチオ-2'-デオキシネプラノシン A、2'-(R)-クロロ-2'-デオキシネプラノシン A、2'-(R)-ブロモ-2'-デオキシネプラノシン A、2'-(R)-ヨード-2'-デオキシネプラノシン A、2'-(R)-アミノ-2'-デオキシネプラノシン A または 2'-(R)-アジド-2'-デオキシネプラノシン A である特許請求の範囲第(3)項記載の化合物。

(5) R₁ が水素原子、R₂ が水素原子、アセトキシ基、アセチルチオ基またはハロゲン原子である特許請求の範囲第(1)項記載の化合物。

(6) 2'-(R)-クロロ-3',5'-O-ジアセチ



(式中、R₁ は水素原子またはベンゾイル基、R₂ は水素原子、水酸基、アセトキシ基、アセチルチオ基、ハロゲン原子、アミノ基またはアジド基、R₃ は水素原子またはアセチル基、R₄ は水素原子またはアセチル基を示す) で表わされる化合物。

(2) R₁、R₃ および R₄ が水素原子である特許請求

ル-2'-デオキシヌクレオシンAである特許請求の範囲第(5)項記載の化合物。

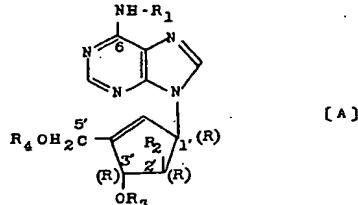
(7) R₁がベンザイル基、R₂が水素原子、水酸基、アセトキシ基、アセチルチオ基、ハロゲン原子、アミノ基またはアジド基、R₃およびR₄が水素原子である特許請求の範囲第(1)項記載の化合物。

(8) N⁶-ベンザイル-2'-デオキシヌクレオシンA、N⁶-ベンザイル-2'-(R)-アセトキシ-2'-デオキシヌクレオシンAまたはN⁶-ベンザイル-2'-(R)-ヨード-2'-デオキシヌクレオシンAである特許請求の範囲第(7)項記載の化合物。

3.発明の詳細な説明

本発明は、新規な2'-(R)-置換-2'-デオキシヌクレオシンA誘導体に関する。さらに詳しくは、本発明は、式

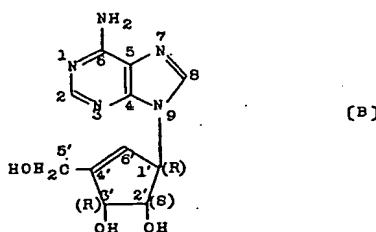
特開昭57-102689(2)



(式中、R₁は水素原子またはベンザイル基、R₂は水素原子、水酸基、アセトキシ基、アセチルチオ基、ハロゲン原子、アミノ基またはアジド基、R₃は水素原子またはアセチル基、R₄は水素原子またはアセチル基を示す)で表わされる化合物である。

ネプーノシン(Neplanocin)A(抗生物質A 11079-B1bと呼称した)は、アンプラリエラ・スピーザーズ(Ampullariella sp.)A 11079(FERM-P4494)の产生する制癌作用および植物病原糸状菌生育阻害作用を有する抗生物質である(特開昭54-154792号)。本抗生物質の核器分析の結果ならびに化学的にア

リストロマイシン(J. Chem. Soc. Chem. Comm., 852~853(1967)、Chem. Pharm. Bull. 20(5), 940~946(1972))に説明されるところから、シクロペンテン環をもつ核酸関連物質であつて、式



で示され(Current Chemotherapy and Infectious Disease, 1558~1559(1980))、1'(R)、2'(S)、3'(R)の絶対配置をもつことが確認されている[Nucleic Acids Research, Symposium Series 68, 865~867(1980)]。

本発明の目的化合物[A]はL5178Y細胞に対して生育阻害作用を有し、制癌剤として有用

である。

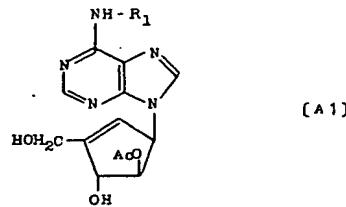
本目的化合物[A]のうち、R₁が水素原子である場合、即ちアデニン核の6位のアミノ基が置換されない場合には、酸付加塩を形成し得る。従つて、このような酸付加塩も本発明に包含される。上記の塩としては、楽理的に許容し得る非毒性塩であつて、例えば硫酸、塩酸、リン酸などの無機酸との塩、酢酸、プロピオン酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、各種アミノ酸などの有機酸との塩が挙げられる。

本目的化合物[A]は、2'位の置換基R₂が(R)の絶対配置をもち、式[B]で示されるネプーノシンAの2'位の水酸基とは反対のアラビノ型配位を示す。本目的化合物[A]およびその生成中間体を命名する際しては、その置換基の位置は式[B]で示される位置番号に従つて表示するものとする。

次に、本目的化合物[A]の製造法について述べる。

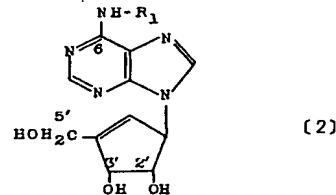
(1) R₁が水素原子またはベンザイル基、R₂が

アセトキシ基、R₃およびR₄が水素原子である目的化合物〔A〕、即ち式



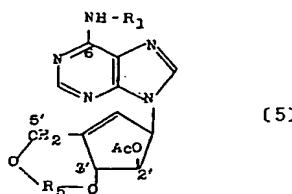
(R₁は水素原子またはベンザイル基、Acはアセチル基を示す)で表わされる化合物の場合。

上記目的化合物〔A1〕は、式



(式中、R₁は前記と同じ基を意味する)で表

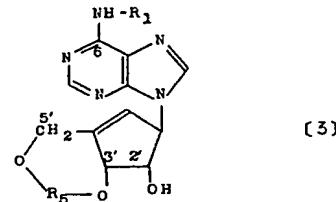
(式中、R₁およびR₅は前記と同じ基を意味する)で表わされる化合物に酢酸アルカリ金属塩を反応させて式



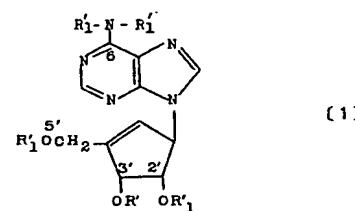
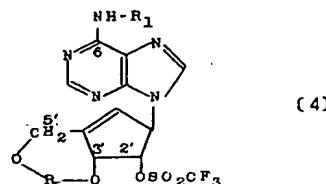
(式中、R₁、AcおよびR₅は前記と同じ基を意味する)で表わされる化合物を得、次いで沸騰テトラブチルアンモニウムで3'、5'-O-保護基を脱離することにより得られる。

上記出発物質〔2〕のうち、R₁がベンザイル基である化合物、即ちN⁶-ベンザイルヌクレオシンAは、ヌクレオシンAを第3級有機アミンの存在下でベンザイル化剤でベンザイル化し、得られた式

特開昭57-102889(3)
わされる化合物をその3'位および5'位の水酸基を1,1,3,3-テトライソプロピルジシロキサ-1,3-ジイル基で保護し、得られた式



(式中、R₅は-Si(i-Pro)₂-O-Si(i-Pro)₂-基、i-Proはイソプロピル基を示し、R₁は前記と同じ基を意味する)で表わされる化合物をその2位の水酸基をトリフルオロメタンスルホニル化し、得られた式



(式中、R₁'はベンザイル基を示す)で表わされる化合物を水酸化アルカリで処理することにより得られる。ベンザイル化剤としては、通常塩化ベンザイルが用いられる。ベンザイル化は通常第3級有機アミン、例えばビリシン-N-メチルモルホリン、ジメチルアニリンなどの存在下で行われる。得られた化合物〔1〕を水酸化アルカリ浴液で処理することにより、N⁶の1つのベンザイル基を除いて他のすべてのベンザイル基が脱離される。

次に、化合物〔2〕の3'位および5'位の水酸基を保護するのであるが、1,1,3,3-テトライソプロピルジシロキサ-1,3-ジニル基で保護するのが最も好ましい。この保護基の導入方法

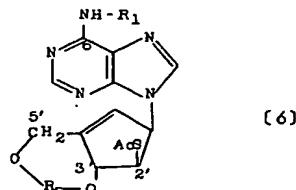
は J. Chem. Res., 1979, 24~25、同、1979, 181~197 に記載されている。勿論、糖・核酸化学において使用される公知の保護基を用いてもよい。

このようにして得られた化合物〔3〕は、そのジシロキサジニル基が水に安定であるので、単離することが可能である。次に化合物〔3〕の2'位の水酸基をトリフルオロメタンスルホニル化するのであるが、このトリフルオロメタンスルホニル化は、通常有機溶媒中第3級有機アミン、例えばトリエチルアミン、ピリジンなどの存在下トリフルオロメタンスルホニルハライド、例えばトリフルオロメタンスルホニルクロライドを反応させることにより行われる。上記反応の進行を促進するため4-ジメチルアミノピリジンを加えるのが好ましい。

次に得られた化合物〔4〕に酢酸アルカリ金属塩を反応させて化合物〔5〕を得るのであるが、通常有機溶媒、例えばヘキサメチルボスホルアミド中で行われる。酢酸アルカリ金属塩としては、

(式中、Acはアセチル基を示す)で表わされる化合物の場合。

上記目的化合物〔A2〕は、化合物〔4〕にチオ酢酸アルカリ金属塩を反応させて、式



(式中、R₅は-Si(i-Pro)₂-O-Si(i-Pro)₂-基、i-Proはイソプロピル基を示し、R₁およびAcは前記と同じ基を意味する)で表わされる化合物を得、次いで沸騰テトラブチルアンモニウムで3',5'-O-保護基を脱離することにより得られる。

上記チオ酢酸アルカリ金属塩としては、チオ酢酸ナトリウム、チオ酢酸カリウム、チオ酢酸リチウムなどが挙げられる。上記の化合物〔4〕とチオ酢酸アルカリ金属塩との反応、ならびに得られた化合物〔6〕の3',5'-O-保護基の脱離化は

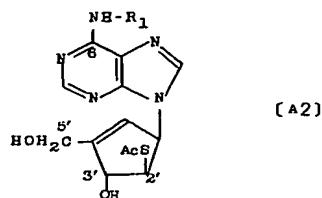
特開昭57-102889(4)

酢酸ナトリウム、酢酸カリウム、酢酸リチウムなどが挙げられる。反応は通常室温で行われ、余程反応が遅くない限り加热する必要はない。

このようにして得られた化合物〔5〕をそのまま3',5'-O-保護基を脱離するのであるが、有機溶媒中、沸騰テトラブチルアンモニウムを作用させることにより容易に脱離され得る。有機溶媒としては、テトラヒドロフラン、ジオキサンなどが挙げられる。反応条件は室温で短時間で実施し得る。

このようにして得られた目的化合物〔A1〕は、後述のように分離、精製することができる。

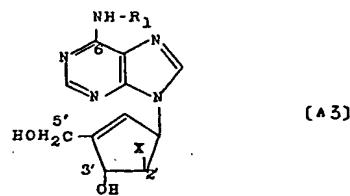
(2) R₁が水素原子またはベンゾイル基、R₂がアセチルチオ基、R₃およびR₄が水素原子である目的化合物〔A〕、即ち式



前項目で述べた方法と同様にして行われる。

得られた目的化合物〔A2〕は後述のように分離、精製することができる。

(3) R₁が水素原子またはベンゾイル基、R₂がハロゲン原子、R₃およびR₄が水素原子である目的化合物〔A〕、即ち式



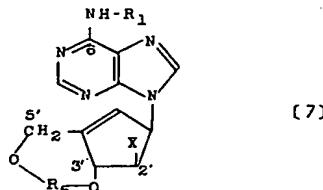
(式中、R₁は水素原子またはベンゾイル基、Xはハロゲン原子を示す)で表わされる化合物の場合。

上記化合物〔A3〕は、化合物〔4〕に有機溶媒中、式

MX

(式中、Xはハロゲン原子、Mは反応性アルカリ金属原子を示す)で表わされるハロゲン化アル

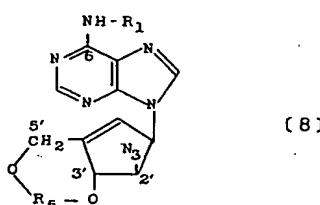
カリを反応させて式



(式中、R₅は-Si(i-Pro)₂-O-Si(i-Pro)₂-基、i-Proはイソプロピル基を示し、R₁およびXは前記と同じ基を意味する)で表わされる化合物を得、次いで沸化テトラブチルアンモニウムで3'、5'-O-保護基を脱離することにより得られる。

上記のヘロゲン化アルカリとしては、化合物〔4〕のZ-ヘロゲン化を行うことのできる反応性を有するハロゲン化剤であつて、例えばLiF、LiClO₄、LiBr、LiI、NaIなどが挙げられる。

上記ハロゲン化反応における有機溶媒としては、ベキサメチルホスホルアミドが好ましい。上記ハロゲン化反応は、通常室温で充分に進行するので、余程遅くない限り加熱する必要はない。



(式中、R₅は-Si(i-Pro)₂-O-Si(i-Pro)₂-基、i-Proはイソプロピル基を示し、R₁は前記と同じ基を意味する)で表わされる化合物を得、次いで沸化テトラブチルアンモニウムで3'、5'-O-保護基を脱離することにより得られる。

上記のアルカリ金属アジドとしては、リチウムアジド、カリウムアジド、ナトリウムアジドなどが挙げられる。上記アジド化反応における有機溶媒としては、ベキサメチルホスホルアミドが好ましい。上記アジド化反応は、通常室温で充分に進行するので、余程遅くない限り加熱する必要はない。

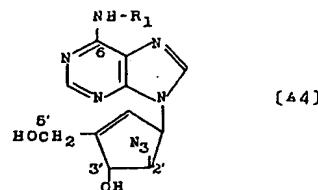
次に化合物〔8〕の3'、5'-O-保護基の脱離化は前項(1)で述べた方法と同様にして行われる。

特開昭57-102889(5)

次に、化合物〔7〕の3'、5'-O-保護基の脱離化は前項(1)で述べた方法と同様にして行われる。

得られた目的化合物〔A3〕は後述のように分離、精製することができる。

(4) R₁が水素原子またはベンザイル基、R₂がアジド基、R₃およびR₄が水素原子である目的化合物〔A〕、即ち式

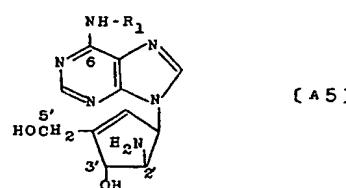


(式中、R₁は水素原子またはベンザイル基を示す)で表わされる化合物の場合。

上記目的化合物〔A4〕は、化合物〔4〕に有機溶媒中アルカリ金属アジドを反応させて式

得られた目的化合物〔A4〕は後述のように分離、精製することができる。

(5) R₁が水素原子またはベンザイル基、R₂がアミノ基、R₃およびR₄が水素原子である目的化合物〔A〕、即ち式



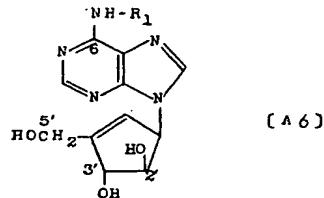
(式中、R₁は水素原子またはベンザイル基を示す)で表わされる化合物の場合。

上記目的化合物〔A5〕は、化合物〔A4〕を還元することにより得られる。

アジド基のアミノ基への還元は、通常ピリシン中微酸水素を通じることにより得られる。上記の還元反応は室温で充分に進行する。

得られた目的化合物〔A5〕は後述のように分離、精製することができる。

(6) R_1 が水素原子またはベンゾイル基、 R_2 が水酸基、 R_3 および R_4 が水素原子である目的化合物〔A〕、即ち式



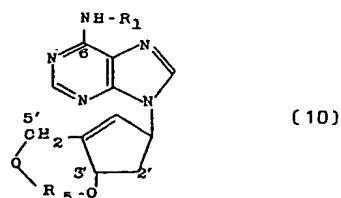
(式中、 R_1 は水素原子またはベンゾイル基を示す) で表わされる化合物の場合。

上記目的化合物〔A6〕は、化合物〔A1〕を脱アセチル化することにより得られる。

上記の脱アセチル化は、通常メタノール中アンモニアまたはアルカリ金属アルコラートで処理することにより得られる。

アルカリ金属アルコラート、例えばナトリウムメチラートで処理した場合には、2'位のアセトキシ基が脱アセチル化されるだけでなく、 N^6 -ベンゾイル基も脱離される。

(式中、 R_1 は水素原子またはベンゾイル基、 R_5 は $-Si(i-Pro)_2-O-Si(i-Pro)_2-$ 基、 $i-Pro$ はイソプロピル基を示す) で表わされる化合物を有機溶媒中水素化トリプチル銻で処理して式

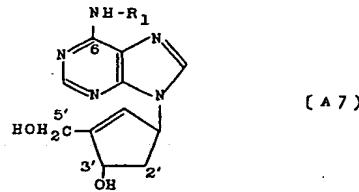


(式中、 R_1 および R_5 は前記と同じ基を意味する) で表わされる化合物を得、次いで沸化テトラメチルアンモニウムで3'、5'-O-保護基を脱離することにより得られる。

上記の出発物質〔9〕は、化合物〔3〕を有機溶媒中 N,N' -チオカルボニルジイミダゾールを反応させることにより得られる。有機溶媒としてはクロロホルム、塩化メチレン、塩化エチレンなどが挙げられる。上記反応は通常室温で十分に進行する。

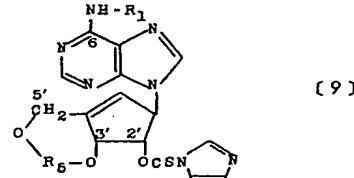
特開昭57-102889(6)
得られた目的化合物〔A6〕は後述のように分離精製することができる。

(7) R_1 が水素原子またはベンゾイル基、 R_2 、 R_3 および R_4 が水素原子である目的化合物〔A〕、即ち式



(式中、 R_1 は水素原子またはベンゾイル基を示す) で表わされる化合物の場合。

上記目的化合物〔A7〕は、化合物〔7〕または式

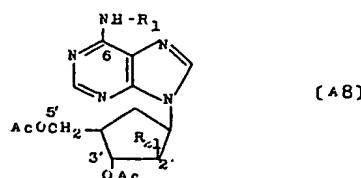


上記の化合物〔7〕または化合物〔9〕の水素化トリプチル銻との反応は、通常ベンゼン、トルエンなどの有機溶媒中加热下で行われる。上記の反応においてはアビス-イソブチルニトリルを触媒として添加し、アルゴンの如き気流下で反応を進行させるのが好ましい。

上記反応によつて得られた中間体〔10〕は、次にその3、5'-O-保護基の脱離を行うのであるが、この脱離は前項(1)で述べた方法と同様にして行われる。

得られた目的化合物〔A7〕は後述のように分離精製することができる。

(8) R_1 が水素原子またはベンゾイル基、 R_2 がアセトキシ基またはハログン原子、 R_3 および R_4 がアセチル基である目的化合物〔A〕、即ち式



(式中、R₁は水素原子またはベンゾイル基、R₂₁はアセトキシ基またはハロゲン原子を示す)で表わされる化合物の場合。

上記の目的化合物(A8)は、化合物(A1)または化合物(A3)をアセチル化することにより得られる。

上記のアセチル化反応は、通常ビリジン中無水酢酸を反応させることにより行われる。上記の反応は室温で充分に進行する。

このようにして得られた目的化合物(A8)は後述のように分離、精製することができる。

上記の目的化合物(A)およびその中間体は、減圧濃縮、抽出、結晶化ならびにシリカゲルなどの担体を用いるカラムクロマトグラフィーにより分離、精製することができる。

また目的化合物(A)が塩基性物質である場合、例えば化合物(A5)は、酸付加塩の形で単離し得る。その場合、適当な酸で中和し、その酸付加塩を結晶化あるいはカラムクロマトグラフィーにより分離、精製すればよい。

R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	r/ml
H	H	H	H	4
H	Cl	H	H	20
H	Br	H	H	4
H	I	H	H	4
H	N ₃	H	H	100
H	NH ₂	H	H	4
H	Cl	Ac	Ac	100
COPh	I	H	H	100

次に実施例を挙げて本発明の目的化合物(A)の製造法について具体的に述べる。尚、実施例中で使用した薄層クロマトグラフィー(TLC)は特記しない限り次の担体および展開溶媒を用いた。
担体：シリカゲル(メルク社製、Art 5729)
展開溶媒：

- クロロホルム-メタノール(1:1)
- クロロホルム-メタノール(5:1)
- クロロホルム-メタノール(10:1)
- クロロホルム-メタノール(20:1)

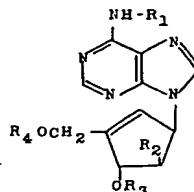
特開昭57-102889(7)

次に、本目的化合物(A)のL5178Y細胞に対する生育阻害作用について述べる。

① 試験方法

マウスリンパ腫由来の存培养養株L5178Y細胞約5×10⁴/mlの細胞液2.7mlにファインシャーブル地に牛血清を1.0ml添加した培地に溶解した被検試料0.3mlを加え、37°Cで22時間培養する。増殖の程度を培地中に添加してあるフェノール・レッドの色調の変化で観察し、対照の増殖より明らかに抑制が認められる薬剤の終濃度を細胞増殖最少阻止濃度として算定する。

② 試験結果(最少阻止濃度r/ml)



5. クロロホルム-メタノール(40:1)

6. ベンゼン-酢酸エチル(1:1)

実施例 1

N⁶-ベンゾイルネオブロノシンA

1) ネオブロノシンA 2.63mgを無水ビリジン5mlにとかし、これに氷冷、搅拌下に塩化ベンゾイル0.78mlの塩化メチレン溶液(5ml)を滴下した。徐々に室温にもどし8時間反応させたのち、氷水中にあけてクロロホルムで3回抽出した。抽出液を合せて水洗し、ワットマン1P8号紙をとかした後減圧濃縮し、残留物をクロロホルムを用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製してN⁶, N⁶, 2'-O-, 3'-O-, 5'-O-ペンタベンゾイルネオブロノシンAの粉末を得た。収量5.87mg。

NMR δ_{CDCl₃}
ppm

5.16(2H, J≈0, H-5'), 5.98
(1H, q, H-2'), 6.06(1H, J≈
0, H-1'), 6.31(1H, J≈0, H-
6'), 6.50(1H, d, H-3'), 7.2~

8.1 (25H, m., フェニルプロトン)、
8.15 (1H, s., H-2)、8.56 (1H,
s., H-8)

2) 上記の方法で得たN⁶-N⁶-2'-0-, 3'-0-5'-0-ペンタベンザイルネオブランノシンA 500mgをエタノール3mlおよびピリシン1.5mlにとかし、室温で2N-水酸化ナトリウム3mlおよびエタノール3mlの混合液を一度に加えて5分間かきませた。これにDowex 50 (ピリジニウムタイプ)を加えて中和後樹脂を沪別し、エタノール、次いでピリシンで洗滌した。沪液と洗滌液とを合せて減圧濃縮し、残留物にメタノールを加えると、N⁶-ベンザイルネオブランノシンAが結晶として得られた。

収量 1.87g. 融点 180~183°C.

NMR: δ_{ppm}(DMSO-d₆)

4.16 (2H, m., H-5')、4.36 (1H,
q., H-2')、4.44 (1H, t., H-3')、
4.94 (1H, t., 5'-OH, D₂Oと交換)、
5.02 (1Hd, OH, D₂Oと交換)、5.21

特開昭57-102889(8)

(1Hd, OH, D₂Oと交換)、5.50 (1H,
m., H-1')、5.76 (1H, J≈0, H-
6')、7.4~8.1 (5H, m., フェニルプロ
トン)、8.40 (1H, s., H-2)、8.70
(1H, s., H-8)、10.38 (1H,
s., NH, D₂Oと交換)

実施例2

3', 5'-0- (1, 1, 3, 3-テトライソブ
ロピルジシロキサン-1, 3-ジイル) ネオブラン
ノシンA

ネオブランノシンA, 23.6mgおよびイミダゾール
3.00mgをジメチルホルムアミド3mlにとかし、
これに1, 3-ジクロロ-1, 1, 3, 3-テト
ライソブロピルジシロキサン35.0mgを加えて室
温で40分間攪拌した。反応液に水2.0mlを加え
て氷冷すると油状物が析出するので傾斜して油状
物をクロロホルムにとかし水洗した。有機層をワ
ットマン1P8沪紙をとおした後減圧濃縮する。
残留物をクロロホルム-エタノール(30:1)
を用いてシリカゲルカラムクロマトグラフイーで

精製した。Rf₃ = 0.50付近のフラクションを集め
減圧乾固して3', 5'-0- (1, 1, 3, 3-
テトライソブロピルジシロキサン-1, 3-ジイル)
ネオブランノシンAを得る。収量 2.12g

融点: 185~186°C

元素分析(C₂₃H₃₉O₄N₅Si₁₂として)

	C %	H %	N %
測定値	5.4.4.7	7.7.9	1.3.8.1
計算値	5.4.6.2	7.7.7	1.3.8.5

NMR: δ_{ppm}(CDCl₃)

1.1 (2.8H, イソプロピル)、3.59 (1H,
d., OH-2', D₂Oと交換)、4.32 (1H,
Sextet, H-2', D₂Oでd.d.)、4.52
(2H, ややbr., H-5')、5.32 (1H,
q., H-3')、5.50 (1H, ややbr., H-
1')、5.60 (2H, ややbr., NH₂-6', D₂O
と交換)、5.83 (1H, H-6')、7.76
(1H, s., H-2)、8.36 (1H, s.,
H-8)

MS: 505 (M⁺)、462 (M⁺-43)、136,

1.3.5.

実施例3

N⁶-ベンザイル-3', 5'-0- (1, 1, 3,
3-テトライソブロピルジシロキサン-1, 3-
ジイル) ネオブランノシンA

N⁶-ベンザイルネオブランノシンA 9.26mgおよび
イミダゾール7.55mgを乾燥ジメチルホルムアミ
ド1.5mlにとかし、これに1, 3-ジクロロ-1,
1, 3, 3-テトライソブロピルジシロキサン
8.70mgを加え、室温で10分間攪拌した。氷冷
下に水を加え、減圧濃縮後、残留物をクロロホル
ムで抽出した。有機層を水洗し、ワットマン1P
8沪紙をとおした後、溶媒を減圧下に留去する。
残留物をクロロホルム-メタノール(30~20
: 1)を用いてフロリジールカラムクロマトグラ
フィーで精製した。収量 1.25g. (収率 8.2%)
NMR: δ_{ppm}(CDCl₃)

1.1 (2.8H, イソプロピル)、3.48 (1H,
d., OH-2', D₂Oと交換)、4.34 (1H,
Sextet, H-2', D₂Oでd.d.)、4.50 (2H,

やさ br., H - 5')、5.34(1H, d, H - 3')、5.55(1H, やさ br., H - 1')、
5.82(1H, H - 6')、7.4 - 8.1(6H, フェニルプロトンおよびH - 2又はH - 8)、
8.78(1H, s, H - 8又はH - 2)、8.96
(1H, br., NH, D₂Oと交換)

UV : λ_{max}^{MeOH} 282 nm

MS : 609(M⁺) 566(M⁺-43)

実施例4

2' - 0 - トリフルオロメタンスルホニル - 3',
5' - 0 - (1, 1, 3, 3 - テトライソプロピルジシロキサン - 1, 3 - ジイル) ネプラノシンA
3', 5' - 0 - (1, 1, 3, 3 - テトライソプロピルジシロキサン - 1, 3 - ジイル) ネプラノシンA 2.36gを乾燥ピリジン 15mlにとかし、
4 - ジメチルアミノピリジン 570mg、トリエチルアミン 0.65mlを加え、氷冷下、かきませながらトリフルオロメタンスルホニルクロライド 0.5mlを滴下した。徐々に室温にもどし 30分間かきませた後水水に注ぎ、クロロホルムで数回抽出し

特開昭57-102889(9)

た。水洗後、有機層をワットマン 1P8戸紙をとおして減圧濃縮した。残留物をクロロホルム - エタノール(30:1)を用いてシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製する。R_{f3} = 0.16付近のフラクションを集めて減圧乾固し、アワ状の2' - 0 - トリフルオロメタンスルホニル - 3', 5'
- 0 - (1, 1, 3, 3 - テトライソプロピルジシロキサン - 1, 3 - ジイル) ネプラノシンAを得た。収量 2.1g(収率 70.5%)

NMR : δ ppm(CDCl₃)

1.1(2.8H, イソプロピル)、4.51(2H,
やさ br., H - 5')、5.38(1H, d,d., H - 2')、5.58(3H, 6 - NH₂およびH - 3'
D₂Oでd, H - 3')、5.69(1H, m., H - 1')、5.84(1H, J ~ 0, H - 6')、7.73
(1H, s., H - 2)、8.32(1H, s., H - 8)

UV : λ_{max}^{MeOH} 262 nm

MS : 594(M⁺-43), 495, 477, 367,
253, 235, 135.

実施例5

N⁶-ベンゾイル - 2' - 0 - トリフルオロメタンスルホニル - 3', 5' - 0 - (1, 1, 3, 3 - テトライソプロピルジシロキサン - 1, 3 - ジイル) ネプラノシンA

B⁶-ベンゾイル - 3', 5' - 0 - (テトライソプロピルジシロキサン - 1, 3 - ジイル) ネプラノシンA 5.2mgをピリジン 1mlにとかし、トリエチルアミン 0.04ml、4 - ジメチルアミノピリジン 1.0mgを加えて、氷冷下かきませながら塩化トリフルオロメタンスルホニル 0.01mlを滴下した。徐々に室温にもどし、3時間かきませたのち氷水中に注ぎクロロホルムで抽出した。有機層を水洗し、ワットマン 1P8戸紙をとおした後、減圧濃縮する。残留物をクロロホルム - メタノール(30:1)を用いてシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製してN⁶-ベンゾイル - 2' - 0 - トリフルオロメタンスルホニル - 3', 5' - 0 - (1, 1, 3, 3 - テトライソプロピルジシロキサン - 1, 3 - ジイル) ネプラノシンAを得た。収量 4.8mg。

NMR : δ ppm(CDCl₃)

1.1(2.8H, イソプロピル)、4.52(1H,
d,d., H - 2')、5.58(1H, d,d., H - 3')、
5.76(1H, やさ br., H - 1')、5.86(1H,
H - 6')、7.4 - 8.1(6H, フェニルプロトンおよびH - 2又はH - 8)、8.75(1H,
s., H - 8又はH - 2)、9.00(1H,
br., NH)

実施例6

2' - (R) - アセトキシ - 2' - テオキシネプラノシンA

1) 2' - 0 - トリフルオロメタンスルホニル - 3',
5' - 0 - (1, 1, 3, 3 - テトライソプロピルジシロキサン - 1, 3 - ジイル) ネプラノシンA 1.06gをヘキサメチルホスホルアミド 1.0mlにとかし、これに酢酸ナトリウム 1.63mgを加え室温で1.5日間搅拌した。反応液を氷水中にあけてクロロホルムで抽出し、有機層を水洗後、ワットマン 1P8戸紙をとおして減圧濃縮した。残留物をクロロホルム - エタノール

(30:1) を用いて、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製する。 $Rf_3 = 0.36$ 付近のフラクションを集めて減圧乾燥して $2'-(R)-アセトキシ-2'-デオキシ-3',5'-O-(1,1,3,3-テトライソプロピルジシロキサン-1,3-ジイル) ネオラノシンA$ を得た。収量 27.0 mg。

NMR : δ ppm ($CDCl_3$)

1.1 (2H, s., $OCOCH_3$)、1.61 (3H, s., $OCOCH_3$)、4.45 (2H, τ , br., H - 5')、5.32 (1H, τ , H - 3')、5.44 (1H, d.d., H - 2')、5.6~6.0 (4H, NH₂ および H - 6', H - 1', D₂O で 2H)、7.69 (1H, s., H - 2')、8.34 (1H, s., H - 8)
UV: λ_{max}^{MeOH} 261 nm
MS: 547 (M^+)、504 ($M^+ - 43$) 352, 228, 136, 135.

2) 上記方法で得られた生成物 27.0 mg を無水テトラヒドロフラン 4 ml にとかし、室温でかきま

特開昭57-102889(10)

せながら沸化テトラブチルアンモニウム 14.0 mg を加えた。たゞちに油状物が析出するが、さらに 10 分間攪拌を続けた。反応液を減圧濃縮し、残留物をエタノールから再結晶して $2'-(R)-アセトキシ-2'-デオキシネオラノシンA$ を得た。収量 12.0 mg (収率 8.0 %)

融点: 195~197 °C

元素分析 [$C_{13}H_{15}O_4N_5$ として]

	C %	H %	N %
測定値	51.12	4.98	22.74
計算値	51.14	4.95	22.94

NMR: δ ppm ($DMSO-d_6$)

1.52 (3H, s., $OCOCH_3$)、4.17 (2H, τ , br., H - 5')、4.82 (1H, τ , br., H - 3' D₂O で a)、4.97 (1H, τ , OH - 5', D₂O と交換)、5.18 (1H, d.d., H - 2')、5.55 (1H, d., OH - 3' D₂O と交換)、5.64 (1H, d.d., H - 1')、5.80 (1H, d., H - 6')、7.18 (2H, br., s., NH₂, D₂O と交換)、7.82 (1H,

s., H - 2')、8.11 (1H, s., H - 8)
UV: $\lambda_{max}^{H_2O}$ 262 nm.
MS: 306 ($M^+ + 1$)、305 (M^+)、304, 287, 262, 245, 136, 135.

CD: [θ] = 11,900 (252 nm, H₂O)

実施例 7

$2'-(R)-ヒドロキシ-2'-デオキシネオラノシンA$

$2'-(R)-アセトキシ-2'-デオキシネオラノシンA$ (7a) 7.4 mg にメタノール性アンモニア (メタノール 5.0 ml, 0 °C でアンモニアガスを飽和させた液) を加え、室温で 3.5 時間攪拌した。減圧下で濃縮乾涸し、残留物を含水エタノールから再結晶して $2'-(R)-ヒドロキシ-2'-デオキシネオラノシンA$ を得た。収量 1.85 mg. (収率 9.2 %)

融点: 231.9~240.5 °C

元素分析 [$C_{11}H_{13}O_3N_5 \cdot \frac{1}{2}H_2O$ として]

	C %	H %	N %
測定値	49.01	5.01	25.97

計算値 49.13 5.00 26.04

NMR: δ ppm ($DMSO-d_6$)

4.14 (3H, m., H - 5' および H - 2')、4.56 (1H, τ , H - 3', D₂O で a)、4.86 (1H, τ , OH - 5', D₂O と交換)、5.18, 5.22 (各 1H, 各 d., OH - 2' および OH - 5', D₂O と交換)、5.52 (1H, d.d., H - 1')、5.72 (1H, J ≈ 0, H - 6')、7.10 (2H, τ , br., s., NH₂)、7.78 (1H, s., H - 2')、8.12 (1H, s., H - 8)
UV: $\lambda_{max}^{H_2O}$ 262 nm
MS: 264 ($M^+ + 1$) 263 (M^+)、245, 216, 186, 136, 135.

TLC: $Rf_2 = 0.10$ 、 Rf 値: 0.46 (エタノール + ホウ酸塩の酢酸アンモニア水 (0.5 M) 5:2 シリカゲル板)

実施例 8

N^6 -ベンゾイル-2-(R)-アセトキシ-2'-デオキシネオラノシンA

(I) 実施例 5 で得た N^6 -ベンゾイル-2-トリフ

ルオロメタンスルホニル - 3', 5'-O- (1, 1, 3, 3-テトライソプロピルジシロキサン - 1, 3-ジイル) ネプラノシン A 3.0 mg をヘキサメチルホスホルアミド 0.5 mL にとかし、これに酢酸ナトリウム 3.7 mg を加えて室温で 6.5 時間攪拌した。さらに酢酸ナトリウム 3 mg を追加して、12 時間反応させる。反応液をクロロホルムで抽出し、水洗した。有機層を減圧濃縮し、残留物を分取し薄層クロマトグラフィーで分離、精製してベンゼン - 酢酸エチル (1 : 1) を用いるシリカゲル分取 TLC により $Rf_6 = 0.21$ 付近のバンドをかき取る。クロロホルム - メタノール (1 : 1) で抽出、減圧乾固して N^6 -ベンゾイル - 2'-(R)-アセトキシ - 2'-デオキシ - 3', 5'-O- (1, 1, 3, 3-テトライソプロピルジシロキサン - 1, 3-ジイル) ネプラノシン A を得た。収量 1.0 mg。

NMR : δ ppm (DMSO-d₆)

1.1 (28 H, イソプロピル)、1.60 (3 H, s., OOCCH₃)、4.46 (2 H, やや br.,

D_2O と交換)、5.26 (1 H, d.d., H - 2')、5.62 (1 H, d., OH - 3', D_2O と交換)、5.87 (2 H, H - 6'および H - 1')、7.4 ~ 8.1 (5 H, m., フェニルプロトン)、8.22 (1 H, s., H - 2 または H - 8)、8.71 (1 H, s., H - 8 または H - 2)、11.13 (1 H, br., NH, D_2O と交換)

MS : 409 (M⁺) 408, 349, 304, 228, 105

UV : λ_{max}^{MeOH} 281 nm

元素分析 [C₂₀H₁₉N₅O₅·H₂O として]

C %	H %	N %
57.55	4.78	16.70
計算値 57.41	4.82	16.74

実施例 9

2'-(R)-ヒドロキシ - 2'-デオキシネプラノシン A

N^6 -ベンゾイル - 2'-(R)-アセトキシ - 2'-デオキシネプラノシン A 5 mg をメタノール 2 mL に溶解し、ナトリウムメトキシドのメタノール溶

特開昭57-102889 (11)

H - 5')、5.3 ~ 5.5 (2 H, m., H - 2'および H - 3')、5.87 (2 H, H - 6'および H - 1')、7.4 ~ 8.1 (6 H, フェニルプロトンおよび H - 2 または H - 8)、8.76 (1 H, s., H - 8 または H - 2)、9.04 (1 H, br., NH)

MS : 651 (M⁺) 608, 622, 591, 504, 369, 352, 105.

(2) 前記方法で得られた生成物 - 4.5 mg を無水テトラヒドロフラジ 1 mL にとかし、沸騰テトラブチルアンモニウム 2.1 mg を加えて、室温で 10 分間攪拌した。反応液を減圧濃縮後残留物をエタノールから再結晶して N^6 -ベンゾイル - 2'-(R)-アセトキシ - 2'-デオキシネプラノシン A を得た。収量 1.5 mg.

融点 : 205 ~ 207 °C

NMR δ ppm (DMSO-d₆)

1.52 (3 H, s., OOCCH₃)、4.20 (2 H, m., H - 5')、4.88 (1 H, d.d., H - 3', D_2O で d.)、5.03 (1 H, t., OH - 5').

液を加えて pH 1.0 に調節した。均一な溶液になつたので薄層クロマトグラフィー (クロロホルム - メタノール 5 : 1) で原料の消失を確認した後 Dowex 5.0 (H⁺) で中和した。水洗後アンモニア水 - メタノールで抽出し、減圧濃縮し残留物をベンゼン - 酢酸エチル (1 : 1) を用いるシリカゲル分取 TLC により $Rf_2 = 0.10$ のバンドをかき取る。クロロホルム - メタノール (1 : 1) で抽出、減圧乾固して 2'-(R)-ヒドロキシ - 2'-デオキシネプラノシン A を得た。

得られた 2'-(R)-ヒドロキシ - 2'-デオキシネプラノシン A は実施例 7 で得た化合物と機器分析の結果が完全に一致した。

実施例 10

2'-(R)-アジド - 2'-デオキシネプラノシン A

1) 実施例 4 で得た 2'-O-トリフルオロメタンスルホニル - 3', 5'-O- (1, 1, 3, 3-テトライソプロピルジシロキサン - 1, 3-ジイル) ネプラノシン A 6.3.7 mg をヘキサメチル

ホスホルアミド 0.5 ml にとかし、これにアジ化リチウム 8.5 mg を加えて室温で 10 時間攪拌した。反応液をクロロホルムで抽出し、水洗後減圧濃縮する。残留物をベンゼン-酢酸エチル(1:1)を用いるシリカゲル分取 TLC により $Rf_6 = 0.10$ 付近のバンドをかき取る。これをクロロホルム-メタノール(1:1)で抽出し、減圧乾燥する。メタノールから再結晶して 2'-(R)-アジド-2'-デオキシ-3',5'-O-(1,1,3,3-テトライソプロピルジシロキサン-1,3-ジイル)ネプラノシン A を得た。収量 43 mg (收率 8.1%)。

融点: 189~191°C (白色針状結晶)

元素分析 [C₂₃H₃₈O₃N₈S₁₂として]

	C %	H %	N %
測定値	5.18.1	7.19	2.09.5
計算値	5.20.4	7.22	2.11.1

NMR (CDCl₃) : δ ppm
1.1 (2H, イソプロピル)、4.27 (1H, d.d., H-2')、4.44 (2H, s..,

特開昭57-102889 (12)

B-5')、5.06 (1H, d., H-1')、
5.84 (1H, J≈0, H-5')、7.64
(1H, s., H-2')、8.38 (1H, s.,
H-8)

UV : λ_{max}^{MeOH} 262 nm

MS : 530 (M⁺)、488 (M⁺42)、487
(M⁺-43)、432, 324.

IR : νN₃ (KBr) 2110 cm⁻¹.

2) 前記方法で得られた 2'-(R)-アジド-2'-デオキシ-3',5'-O-(1,1,3,3-テトライソプロピルジシロキサン-1,3-ジイル)ネプラノシン A 250 mg を無水テトラヒドロフラン 5 ml にとかし、室温で攪拌しながら沸化テトラブチルアンモニウム 135 mg を加えて 5 分間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残留物をエタノールから再結晶して 2'-(R)-アジド-2'-デオキシネプラノシン A を得た。収量 110 mg (收率 8.2%)。

融点: 231~233°C (分解)

元素分析 [C₁₁H₁₂O₂N₈として]

	C %	H %	N %
測定値	4.58.6	4.25	3.86.6
計算値	4.58.3	4.20	3.87.7
NMR : δ ppm (DMSO-d ₆)			
4.15 (2H, やすbr., H-5')、4.27 (1H, d.d., H-2')、4.81 (1H, t., H-3')、4.95 (1H, t., OH-5', D ₂ O と交換)、5.64 (1H, d.d., H-1')、 5.75 (1H, d., OH-3', D ₂ O と交換)、 5.77 (1H, J≈0, H-6')、7.21 (2H, br., s., NH ₂ , D ₂ O と交換)、 7.88 (1H, s., H-2')、8.15 (1H, s., H-8)			
UV : λ _{max} ^{H₂O} 262 nm.			
MS : 289 (M ⁺ +1) 288 (M ⁺) 246 (M ⁺ -42) 186, 136, 135.			
IR : νN ₃ (KBr) 2115 cm ⁻¹			
CD : [θ] -19,900 (253 nm, H ₂ O)			

実施例 1-1

2'-(R)-クロロ-2'-デオキシネプラノシ

ン A

実施例 4 で得た 2'-トリフルオロメタンスルホニル-3',5'-O-(1,1,3,3-テトライソプロピルジシロキサン-1,3-ジイル)ネプラノシン A 500 mg をヘキサメチルホスホルアミド 5 ml にとかし、これに塩化リチウム 43 mg を加えて室温で 20 時間攪拌した。反応液を氷水中に注入し、クロロホルムで抽出する。有機層を水洗し、ワットマン 1 PS ハーフ紙をとおした後、減圧濃縮した。残留物をクロロホルム-エタノール(15:1)を用いるシリカゲル分取 TLC により $Rf_3 = 0.51$ 付近のバンドをかき取る。クロロホルム-メタノール(1:1)で抽出し、減圧乾燥して 2'-(R)-クロロ-2'-デオキシ-3',5'-O-(1,1,3,3-テトライソプロピルジシロキサン-1,3-ジイル)ネプラノシン A を得る。これを無水テトラヒドロフランにとかし、室温で攪拌しながら沸化テトラブチルアンモニウムを加えてシリル保護基を除去した。反応液を減圧濃縮し、残留物をクロロホルム-メタノール(5:1)

を用いるシリカゲル分取 TLC により $Rf_2 = 0.14$ 付近のバンドをかき取る。クロロホルム-メタノール(1:1)で抽出し、減圧濃縮する。残渣をエタノールから再結晶して 2'-(R)-クロル-2'-デオキシネオラノシン A を得た。収量 120 mg、(収率 55%)

融点: 233~235°C (分解)

元素分析 [C₁₁H₁₂O₂N₅Cl]として]

C %	H %	N %	Cl %
46.88	4.32	24.79	12.51
計算値 46.90	4.29	24.86	12.59

NMR δ ppm(DMSO-d₆)

4.16 (2H, やや br., H - 5')、4.54
(1H, d.d., H - 2')、4.91 (1H, t.,
H - 3')、5.00 (1H, t., OH - 5', D₂O と
交換)、5.74 (1H, d.d., H - 1')、5.85
(1H, d., OH - 3', D₂O と交換)、5.86
(1H, s., J ≈ 0, H - 6')、7.21 (2H,
br., s., NH₂, D₂O と交換)、7.96 (1H,
s., H - 2)、8.14 (1H, s., H - 8)

D₂O と交換)、6.0~6.1 (2H, H - 1' および
H - 3')、6.13 (1H, J ≈ 0, H - 6')、
7.78 (1H, s., H - 2)、8.37 (1H,
s., H - 8)

UV: λ_{max}^{MeOH} 262 nm.

MS: 368, 366 (M⁺+1) 367, 365
(M⁺) 330, 288, 136, 135.

実施例 13

2'-(R)-プロモ-2'-デオキシネオラノシン A

1) 実施例 4 の方法で得られた 2'-トリフルオロメタンスルホニル-3',5'-O-(1,1,3,3-テトライソプロピルジシロキサン-1,3-ジイル)ネオラノシン A 500 mg をヘキサメチルホスホルアミド 5 mL にとかし、これに臭化リチウム(市販の水和物を加熱して無水物とする) 70 mg を加えて室温で 2.5 時間搅拌した。

内容物を氷水中に注入し、析出した結晶を手取り、水洗して真空乾燥した。シクロヘキサンから再結晶して 2'-(R)-プロモ-2'-デオキ

特開昭57-102889 (13)

UV: λ_{max}^{H₂O} 262 nm

MS: 284, 282 (M⁺+1) 283, 281
(M⁺) 136, 135

CD: [θ] -10.8.0.0 (252 nm, H₂O)

実施例 14

2'-(R)-クロロ-2'-デオキシ-3'-O-5'-O-ジアセチルネオラノシン A 30 mg を無水ビリジン 1 mL にとかしこれに無水酢酸 0.02 mL を加え、室温で 8 時間搅拌した。反応液を減圧濃縮し、残留物をエタノールより再結晶して、2'-(R)-クロロ-2'-デオキシ-3'-O-5'-O-ジアセチルネオラノシン A を得た。収量 32 mg、(収率 82%)

融点: 179~181°C

TLC: R_f = 0.64

NMR δ ppm(CDCl₃)

2.14, 2.18 (各 3H, 各 s., OCOCH₃X₂)、
4.72 (1H, d.d., H - 2')、4.78 (2H,
s., H - 5)、5.68 (2H, br., s., NH₂,

シ - 3', 5'-O-(1,1,3,3-テトライソプロピルジシロキサン-1,3-ジイル)ネオラノシン A を得た。収量 440 mg.

融点: 175~178°C

元素分析 [C₂₃H₃₈O₃N₅S₂Br として]

C %	H %	N %	Br %
48.56	6.77	12.27	14.13
計算値 48.58	6.74	12.32	14.05

NMR: δ ppm(CDCl₃)

1.1(28H, イソプロピル)、4.46 (2H,
s., H - 5')、4.59 (1H, d.d., H - 2')、
5.34 (1H, d., H - 3')、5.56 (2H,
br., s., NH₂, D₂O と交換)、5.78 (1H,
d.d., H - 1')、5.90 (1H, J ≈ 0,
H - 6')、7.69 (1H, s., H - 2)、
8.38 (1H, s., H - 8)

UV: λ_{max}^{MeOH} 262 nm

MS: 569, 567 (M⁺) 526, 524
488, 444, 353, 311.

CD: [θ] -15.3.0.0 (252 nm, MeOH)

2) 上記生成物 200mg を無水テトラヒドロフラン 5mLIC とかし、室温で攪拌しながら昇化テトラ-ロ-ブチルアンモニウム 100mg を加えて、5 分間反応させた。反応液を減圧濃縮し、残留物をクロロホルム-メタノール (5:1) を用いるシリカゲル分取 TLC, より R_f = 0.30 付近のペンドをかき取る。クロロホルム-メタノール (1:1) で抽出し、減圧乾固した後、残渣をエタノールから再結晶した。収量 95mg (収率 83%)

融点: 224~226°C (分解)

元素分析 ($C_{11}H_{12}O_2N_5Br$ として)

C %	H %	N %	Br %
測定値 40.57	3.63	21.26	24.24
計算値 40.50	3.71	21.47	24.50

NMR δ ppm (DMSO-d₆)

4.17 (2H, シン br., H - 5')、4.60
(1H, d.d., H - 2')、4.93~5.06
(2H, H - 5' および OH - 5', D₂O で 1H),
5.70 (1H, d.d., H - 1')、5.84 (1H,

NMR : δ ppm (DMSO-d₆)

4.18 (2H, シン br., H - 5')、4.59 (1H,
d.d., H - 2')、4.97 (1H, t., OH-
5', D₂O と交換)、5.08 (1H, t., H - 3'),
5.59 (1H, d.d., H - 1')、5.78 (1H,
d., OH - 3', D₂O と交換)、5.84 (1H,
 $J \approx 0$, H - 6')、7.19 (2H, br., NH₂,
D₂O と交換)、7.94 (1H, s., H - 2'),
8.14 (1H, s., H - 8')

UV : $\lambda_{max}^{H_2O}$ 262 nm

MS : 374 (M⁺ + 1) 374 (M⁺)、246, 136,
135

CD : [θ] - 19.300 (252 nm, H₂O)

実施例 15

N⁶-ペンザイル-2-(R)-ヨード-2'-デオキシネプラノシン A

1) 実施例 5 の方法で得られた化合物 (14)

50mg およびヨウ化リチウム 15mg をヘキサメチルホスホルアミド 1mL とかし、室温で 24 時間攪拌した。反応液をクロロホルムにとかし、

特開昭57-102889 (14)

4., OH - 3', D₂O と交換)、5.86 (1H,
 $J \approx 0$, H - 6')、7.20 (2H, br., NH₂,
D₂O と交換)、7.96 (1H, s., H - 2'),
8.14 (1H, s., H - 8')

UV : $\lambda_{max}^{H_2O}$ 262 nm

MS : 327, 325 (M⁺) 246, 228,
136, 135

CD : [θ] - 13.000 (252 nm H₂O)

実施例 1-4

2-(R)-ヨード-2'-デオキシネプラノシン A

実施例 1-3 において臭化リチウムの代りにヨウ化ナトリウムを用いて同様に反応させて 2-(R)-ヨード-2'-デオキシネプラノシン A を得た。

収量 380mg

融点: 212~215°C (分解)

元素分析 ($C_{11}H_{12}O_2N_5I$ として)

C %	H %	N %	I %
測定値 35.45	3.28	19.13	33.02
計算値 35.40	3.24	18.77	34.01

水洗後有機層をワットマン 1PS ハーフをとおして減圧濃縮し、残留物を実施例 1-4 記載と同様にシリカゲル分取 TLC を行い N⁶-ペンザイル-2-(R)-ヨード-2'-デオキシ-3', 5'-O-(テライソプロピルジシロキサン-1, 3-ジイル)ネプラノシン A (15b) を得た。
収量 35mg.

NMR : δ ppm (CDCl₃)

1.1 (2.8H, イソプロピル)、4.51 (2H, シン br., H - 5')、4.70 (1H, d.d., H - 2')、5.46 (1H, d., H - 3')、5.78 (1H, d.d., H - 1')、5.92 (1H, $J \approx 0$, H - 6')、7.4~8.1 (5H, m, フェニルプロトン)、7.88 (1H, s., H - 2 または H - 8)、8.83 (1H, s., H - 8 または H - 2)、8.98 (1H, br., NH, D₂O と交換)

MS : 676 (M⁺ - 43)、477, 253,
240, 239, 238

2) 上記方法で得られた生成物は実施例 8 の 2 と

全く同様に処理して脱保護することにより N^6 -ベンツイル-2'-(R)-ヨード-2'-デオキシネオラノシンAを得た。

NMR δ ppm(DMSO-d₆)

4.21 (2H, やす br., H - 5')、4.66 (1H, d.d., H - 2')、5.02 (1H, t., OH - 5', D₂Oと交換)、5.13 (1H, t., H - 3')、5.78 (1H, d.d., H - 1')、5.84 (1H, d., OH - 3', D₂Oと交換)、5.90 (1H, J ≈ 0, H - 6')、7.5~8.1 (5H, m., フエニルプロトン)、8.32 (1H, s., H - 2)、8.75 (1H, s., H - 8)、11.14 (1H, br., NH, D₂Oと交換)

実施例16**2'-デオキシネオラノシンA**

(1) 2'-(R)-プロモ-2'-デオキシ-3',5'-O-(1,1,3,3-テトライソプロピルシロキサン-1,3-ジイル)ネオラノシンA 500mg、水素化トリ-ロ-ブチルスズ0.35

特開昭57-102889(15)

およびアセビス-イソシアヌトリル(触媒量)を無水ベンゼン5mlにとかし、アルゴン気流中で3時間還元した。減圧濃縮し、残留物をクロロホルム-エタノール(40:1)を用いてシリカゲル-カラムクロマトグラフィーで精製した。Rf₃ = 0.24付近のフラクションを集め、減圧濃縮し、残留物をエタノールから再結晶して2'-デオキシ-3',5'-O-(1,1,3,3-テトライソプロピルシロキサン-1,3-ジイル)ネオラノシンAを得た。収量385mg。(收率90%)

融点: 149~151°C

NMR δ ppm(CDCl₃)

1.1 (2H, イソプロピル)、2.3~2.6 (2H, 1H tet, H - 2')、4.49 (2H, s., H - 5')、5.39 (1H, d.d., H - 3')、5.72 (2H, s., NH₂, D₂Oと交換)、5.81 (2H, H - 1'およびH - 6')、7.75 (1H, s., H - 2)、8.36 (1H, s., H - 8)

UV: λ_{max}^{MeOH} 262 nm.MS: 489(M⁺)、446, 354, 311, 212, 136, 135.元素分析(C₂₃H₃₉O₃N₅S₁₂½H₂Oとして)

C %	H %	N %
55.75	7.87	14.09
55.38	8.08	14.04

(2) 前記方法で得られた化合物278mgを沸化テトラブチルアンモニウム200mgと共に無水テトラヒドロフラン3mlにとかし、室温で10分間搅拌した。減圧濃縮後、残留物をエタノールから再結して、2'-デオキシネオラノシンAを得た。収量115mg(收率82%)

融点: 231~234°C

元素分析(C₁₁H₁₃O₂N₅として)

C %	H %	N %
53.43	5.25	28.04
53.43	5.30	28.33

TLC: Rf₂ = 0.17NMR: δ ppm(DMSO-d₆)

2.2~2.4 (2H, m., H - 2')、4.15 (2H, やす br., H - 5')、4.8~5.0 (2H, t.+d.d., OH - 5'およびH - 3')、5.06 (1H, d., OH - 3')、5.64 (1H, m., H - 1')、5.75 (1H, J ≈ 0, H - 6')、7.17 (2H, やす br., NH₂)、7.97 (1H, s., H - 2)、8.13 (1H, s., H - 8)

UV: λ_{max}^{H₂O} 262 nmMS: 247(M⁺) 229, 200, 186, 136, 135.CD: [θ] = 6,900 (252 nm, H₂O)**実施例17**

2'-(R)-アミノ-2'-デオキシネオラノシンA・酢酸塩

2'-(R)-アシド-2'-デオキシネオラノシンA 80mgを含水ピリジン(50ml)5mlにとかし、室温で硫酸水素を通した。6時間で原料は消失したので2N-酢酸で中和して減圧濃縮した。エタノールを加えて減圧濃縮を2回くり返した後

残留物に水を加え、不溶物を戻別した。減圧下に濃縮乾燥し、残留物をエタノールから再結晶して $2'-(R)-アミノ-2'-デオキシネオラノシンA$ 酢酸塩を得た。収量5.6mg(収率72%)

TLC : $Rf_1 = 0.15$, $Rf_2 = 0$

NMR δ ppm(DMSO-d₆)

2.5.0 (3H, s, $\text{CH}_3\text{COO}^{\oplus}$)、3.29 (3H, br., NH_3^{\oplus})、3.47 (1H, d,d, H-2')、4.14 (2H, s, H-5')、4.49 (1H, d, H-3')、4.85 (1H, br., OH-3'またはOH-5')、5.22 (1H, br., OH-5'またはOH-3')、5.48 (1H, d, H-1')、5.71 (1H, J≈0, H-6')、7.17 (2H, ややbr., NH_2)、7.84 (1H, s, H-2)、8.12 (1H, s, H-8)

UV : $\lambda_{\text{max}}^{\text{H}_2\text{O}}$ 262 nm.

MS : 262 (M^+) 244, 216, 186, 136, 135,

CD : $[\theta] = 10.0000$ (252 nm, H_2O)

実施例18

1.00mgと共にテトラヒドロフラン1mlにとかし、室温で10分間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣を展開溶媒クロロホルム-メタノール(7:1)を用いるシリカゲル分取TLCにて $Rf_2 = 0.41$ 付近のバンドをかき取る。クロロホルム-メタノール(5:1)で抽出し、減圧濃縮した後、ジエチルエーテルで処理して粉末状の N^6 -ベンゾイル- $2'-\text{デオキシネオラノシンA}$ を得る。収量5.2mg

NMR : δ ppm(DMSO-d₆)

2.4 (2H, m, H-2')、4.18 (2H, ややbr., H-5')、4.9~5.0 (2H, t,t d,d, H-3'およびOH-5')、5.14 (1H, d, OH-3')、5.82 (2H, H-6'およびH-1')、7.5~7.7 (3H, m, フェニルプロトン)、8.0~8.1 (2H, m, フェニルプロトン)、8.33 (1H, s, H-2)、8.72 (1H, s, H-8)、11.12 (1H, br., NH)

MS : 351 (M^+)、350, 240, 136,

特開昭57-102889(16)

N^6 -ベンゾイル- $2'-\text{デオキシネオラノシンA}$

1) 実施例15の方法で得られた $2'-\text{ヨード}-3',5'-0-$ (1,1,3,3-テトライソプロピルジシロキサン-1,3-ジニル)- N^6 -ベンゾイルネオラノシンA 23.0mg、触媒盤のアツビス-イソブチロニトリルおよび水素化トリプチル錫0.089mlを無水ベンゼンにとかし1時間還流した。さらに水素化トリプチル錫0.10mlおよび触媒盤のアツビス-イソブチロニトリルを加え、1時間還流する。反応液を減圧下で濃縮してクロロホルム-エタノール(40:1)を用いてシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製すると N^6 -ベンゾイル- $2'-\text{デオキシ}-3',5'-0-$ (1,1,3,3-テトライソプロピルジシロキサン-1,3-ジイル)ネオラノシンAを得る。

TLC : $Rf_1 = 0.30$, $Rf_4 = 0.40$

MS : 593 (M^+)、550, 354, 316, 311, 240, 105

2) 上記生成物を沸化テトラブチルアンモニウム

135.

実施例19

$2'-(R)-\text{アセチルチオ}-2'-\text{デオキシネオラノシンA}$

1) $2'-0-$ トリフルオロメタンスルホニル- $3',5'-0-$ (1,1,3,3-テトライソプロピルジシロキサン-1,3-ジイル)ネオラノシンA 1.9gおよびチオ酢酸カリウム0.628をヘキサメチルホスホルアミド2.0mlにとかし、室温で3時間攪拌した。反応液を氷水中に注入し、析出した沈殿を戻別し、水洗して再びクロロホルムにとかした。ベンゼン-酢酸エチル(1:2)を用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して粉末状の $2'-(R)-\text{アセチルチオ}-2'-\text{デオキシ}-3',5'-0-$ (1,1,3,3-テトライソプロピルジシロキサン-1,3-ジイル)ネオラノシンAを得た。収量1.55g。

TLC : $Rf_6 = 0.19$

NMR : δ ppm(CDCl₃)

1.1 (28 H, 1ソプロピル)、2.11 (3 H, s., -S-COOCH₃)、4.38 (1 H, t., H - 3')、4.46 (2 H, やす br., H - 5')、5.38 (1 H, d.d., H - 2')、5.64 (2 H, やす br., NH₂, D₂O と交換)、5.75 (1 H, d.d., H - 1')、5.85 (1 H, J ≈ 0, H - 6')、7.59 (1 H, s., H - 2')、8.28 (1 H, s., H - 8)
MS : 563 (M⁺)、520 (M⁺⁻ 43)、488, 353, 136, 135.

2) 上記生成物 110 mg を乾燥テトラヒドロフラン 2 mL に溶かし、沸化テトラブチルアンモニウム約 100 mg を加え、室温で 5 分間攪拌する。反応液を減圧濃縮し、残渣をメタノールに溶かす。これをすばやく酢酸水で中和し、無開浴媒クロロホルム-メタノール (5 : 1) を用いるシリカゲル分取 TLC を行い Rf₂ = 0.23 付近のバンドをかき取る。クロロホルム-メタノール (1 : 1) で抽出し、減圧乾固して粉末状の 2'-(R)-アセチルチオ-2'-デオキシネプ

ニルジイミダゾール 120 mg を 1, 2-ジクロロエタン 5 mL 中に加え、攪拌下 10 時間加熱還流する。TLC 上原科が少し残存するのが確認されたので、さらに N, N'-チオカルボニルジイミダゾール 10 mg を加え、10 時間反応させる。反応液を減圧濃縮し、残渣をクロロホルムに溶かし、これに水を加えて振とうする。クロロホルム層をワットマン 1 P S ハーフ紙に通した後、減圧濃縮する。残渣を無開浴媒ベンゼン-酢酸エチル (1 : 2') を用いるシリカゲル (メルク社製、Art 7747) 分取 TLC IC 上より Rf₄ = 0.35 付近のバンドをかき取る。クロロホルム-メタノール (1 : 1) で抽出し、減圧濃縮し、再度無開浴媒クロロホルム-メタノール (20 : 1) を用いるシリカゲル分取 TLC を行い、Rf₄ = 0.35 付近のバンドをかき取る。クロロホルム-メタノール (1 : 1) で抽出し、減圧乾固して結晶を得る。酢酸エチルより再結晶して 2'-O-(イミダゾール-2-イルチオカルボニル)-3', 5'-O-(1, 1, 3, 3-テ

特開昭57-102889(17)

ラソシン A 55 mg (収率 88%) を得る。

TLC : Rf₂ = 0.23

UV : λ_{max}^{H₂O} 262 nm

CD : [θ] = 42000 (262 nm, H₂O)

NMR (FX-200-FT, DMSO-d₆) : δ_{ppm}^{TMS}

2.10 (3 H, s., アセチルチオ)、4.12 (1 H, d.d., H - 2')、4.16 (2 H, やす broad, H - 5')、4.91 (2 H, m., OH - 3' 又は OH - 5' より H - 3', D₂O 添加で 1 H, d. に変る)、5.61 (2 H, m., OH - 3' 又は OH - 5' より H - 1', D₂O 添加で 1 H, d. に変る)、5.80 (1 H, J ≈ 0, H - 6')、7.17 (2 H, やす broad, NH₂-6, D₂O 添加で消失)、7.86 (1 H, s., H - 2')、8.08 (1 H, s., H - 8)

実施例 20

2'-デオキシネプラノシン A

1) 3', 5'-O-(1, 1, 3, 3-テトライソプロピルジシロキサン-1, 3-ジイル) ネプラノシン A 280 mg より N, N'-チオカルボ

トライソプロピルジシロキサン-1, 3-ジイル) ネプラノシン A 220 mg (収率 65%) を得る。

融点: 155 ~ 160 °C

TLC : Rf₄ = 0.35, Rf₆ = 0.08

NMR (FX-200-FT, CDCl₃) : δ_{ppm}^{TMS}

1.1 (28 H, テメイソプロピル)、4.57 (2 H, やす broad, H - 5')、5.64 (3 H, m., NH₂-6 + H - 3', D₂O 添加で 1 H, d. に変る)、5.88 (2 H, m., H - 2', H - 1')、6.04 (1 H, J ≈ 0, H - 6')、7.03 (1 H, s., イミダゾール H - 4)、7.72 (1 H, s., イミダゾール H - 5)、7.84 (1 H, s., H - 2)、8.33 (1 H, s., H - 8)、8.40 (1 H, s., イミダゾール H - 2)

MS : 615 (M⁺)、572 (M⁺⁻ 43)、488, 487, 462, 444, 327, 285, 136, 135

2) 上記生成物 120 mg を乾燥トルエン 2 mL に加

特開昭57-102889(18)

え、これに水素化トリプチル鉱 57 ml (1.1倍M) : 膜媒量のアビス-イソブチルニトリルを加えアルゴンガス気流下 110°C で20時間搅拌する。反応液を減圧濃縮し、残渣をクロロホルムで抽出する。抽出液を水洗し、ワットマン1P6に通した後、減圧濃縮する。残渣を展開溶媒ベンゼン-酢酸エチル(1:2)を用いるシリカゲル分取TLCにより $Rf_3 = 0.41$ 付近のペンドをかき取る。クロロホルム-メタノール(1:1)で抽出し、減圧乾固する。残渣をエタノールから結晶化して $3', 5'-0-$ (1,1,3,3-テトライソプロピルジシロキサン-1,3-ジイル)-2-デオキシネプラノシン $\Delta 58\text{ mg}$ (收率61%)を得る。

TLC : $Rf_3 = 0.41$, $Rf_6 = 0.10$

本品はNMRおよびMassの機器分析により実施例の $3', 5'-0-(1,1,3,3-テトライソプロピルジシロキサン-1,3-ジイル)-2'-デオキシネプラノシン Δ と一致した。$

代理人 三宅正夫他1名